

microRNA マイクロアレイを用いた骨肉腫化学療法奏効性予測バイオマーカーの開発 窪田大介^{1, 2}, 末原義之^{1, 2}, 金子和夫², 川井章³, 近藤格¹

¹ 国立がん研究センター研究所 創薬プロテオーム研究分野, ² 順天堂大学 整形外科学教室,

³ 国立がん研究センター 中央病院 整形外科

【背景・目的】骨肉腫は小児に好発する原発性骨腫瘍の代表的疾患である。骨肉腫に対しては手術・化学療法による集学的治療が行われ、この化学療法の奏効性は予後を規定する因子として重要である。治療開始前に化学療法奏効性を予測できれば、化学療法の個別化や最適化が可能となる。骨肉腫の化学療法奏効性に関わる分子として多くの候補遺伝子・タンパク質が報告されてきたが、奏効性予測マーカーとして臨床応用されているものは未だにない。今回我々はmicroRNA(miRNA)に注目し、治療開始前の生検時に骨肉腫化学療法奏効性の予測するバイオマーカーの開発を行った。

【方法】8症例の治療開始前の骨肉腫切開生検検体（化学療法奏効4症例、化学療法抵抗4症例）を用い、2群間のmiRNA発現を比較した。miRNAの発現はマイクロアレイを用い、851種類のmiRNA発現レベルを網羅的に測定した。発現差を認めたmiRNAに関しては、骨肉腫細胞株にmiRNAを細胞内導入し、化学療法奏効性に対するmiRNAの影響を検討した。

【結果】マイクロアレイによる発現解析の結果、2群間で6個のmiRNAに有意な発現差を認めた($p < 0.05$)。この中でも最も差が顕著であった2個のmiRNAについて機能解析を行った結果、これらのmiRNAは3種の薬剤(methotrexate/doxorubicin/cisplatin)のいずれに対しても抵抗性を増大させることが明らかとなった。またこれらのmiRNAはアポトーシス・細胞周期を調節する分子を制御することにより薬剤抵抗性に寄与していた。

【結論】マイクロアレイ解析により骨肉腫の化学療法奏効性に関わるmiRNAを同定し、また機能解析によりmiRNAと化学療法奏効性のメカニズムを明らかにした。これらのmiRNAは骨肉腫の化学療法奏効性を予測するバイオマーカー候補である。バイオマーカーの臨床応用を目指し多数症例での発現検証試験を進めている。